

B9

8.)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/92214 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 271/42,
309/29, A61K 31/155, 31/325, 31/10, A61P 7/02

Christopher [GB/DE]; Alleestrasse 21, 65812 Bad Soden
i.Ts. (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04112

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

10. April 2001 (10.04.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

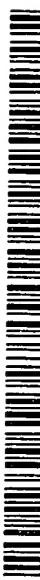
(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

100 27 024.7 31. Mai 2000 (31.05.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).



(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

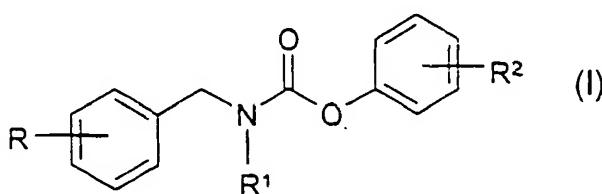
— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CARBAMIC ACID ESTERS AS INHIBITORS OF FACTOR XA

WO 01/92214 A1

(54) Bezeichnung: CARBAMINSÄUREESTER ALS INHIBTOREN DES FAKTORES XA



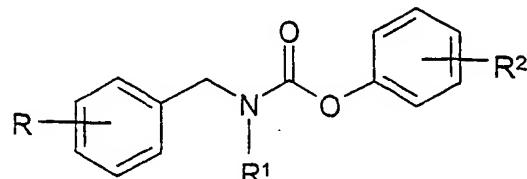
(57) Abstract: Novel compounds of formula (I),
wherein R, R¹ and R² have the meanings given in
patent claim 1, are inhibitors of the coagulation factor
Xa and can be used for the prevention and/or therapy
of thromboembolic diseases.

gulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden.

CARBAMINSÄUREESTER ALS INHIBITOREN DES FAKTORS XA

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



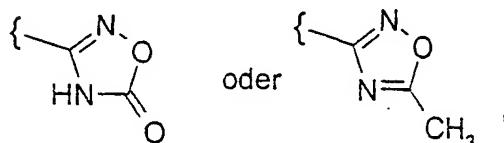
10

worin

15

R -CO-N=C(NH₂)₂, -NH-C(=NH)-NH₂ oder -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, -OCOOA, -OCOO(CH₂)_nNAA', -COO(CH₂)_nNAA', -OCOO(CH₂)_m-Het, -COO(CH₂)_m-Het, -CO-CAA'-R³, -COO-CAA'-R³, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

20



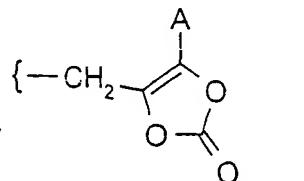
25

R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar' oder X,

R² einfach durch S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

30

R³ -C(Hal)₃, -O(C=O)A oder



35

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA', S(O)_pA, S(O)_pNAA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

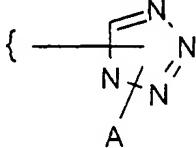
- 2 -

Ar' $-(CH_2)_n-Ar$,

A, A' jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,

X $-(CH_2)_n-Y$,

Y COOA oder 

Hal F, Cl, Br oder I,

m 0 oder 1,

n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

p 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

- 3 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

5

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoimino-methyl)phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

10

Andere Verbindungen sind beschrieben in der WO 97/30971 oder WO 99/10361.

15

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierte Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktiverter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

20

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

25

Die Messung der Inhibition von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

30

Eine Inhibition des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibition des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

ERSATZBLATT (REGEL 26)

- 4 -

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden.

5 Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

10

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

15

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

20

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

25

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden.

30

Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

35

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 2 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch die genannten Arzneimittel als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa sowie diese Arzneimittel zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R Amidino bedeutet, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder

b) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

25

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Es bedeuten nachstehend:

30

Ac Acetyl

BOC tert.-Butoxycarbonyl

CBZ oder Z Benzyloxycarbonyl

DAPECI N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid

35

DCCI Dicyclohexylcarbodiimid

DMAP Dimethylaminopyridin

	DMF	Dimethylformamid .
	Et	Ethyl
	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
5	Me	Methyl
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
	OBut	tert.-Butylester
	Oct	Octanoyl
	OMe	Methylester
10	OEt	Ethylester
	RT	Raumtemperatur
	THF	Tetrahydrofuran
	TFA	Trifluoressigsäure
	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

15

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R¹, R², R³, Ar, Ar', A, A', Het, X, Y, n, m und p die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

20

Alkyl ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1 bis 20, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-

25

Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-

30

Butyl, Pentyl oder Hexyl.

Cyclisches Alkyl oder Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

35

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA', S(O)_pA, S(O)_pNAA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl.

5 Bevorzugte Substituenten für Phenyl oder Naphthyl sind z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, OH, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Nitro, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Acetamido, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, tert.-Butylsulfonamido, tert.-Butylaminosulfonyl, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Dimethylaminocarbonyl, Phenylaminocarbonyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl, Methylsulfonyl oder Phenylsulfonyl.

10 Ar bedeutet besonders bevorzugt z.B. unsubstituiertes Phenyl oder einfach durch SO₂NH₂, SO₂CH₃, Fluor oder Alkoxy, wie z.B. Methoxy, substituiertes Phenyl.,

15

Ar' bedeutet -(CH₂)_n-Ar, vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Benzyl.

20 Y bedeutet vorzugsweise z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder 1-Methyl-tetrazol-5-yl.

In X bedeutet n vorzugsweise z.B. 1 oder 2.

25 Het bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-,

5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4-oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

5 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.
 Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

10

15

20

25 Het bedeutet besonders bevorzugt z.B. Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, [2,1,3]-Benzothiadiazolyl, Oxazolyl, Pyridyl, Indolyl, 1-Methyl-piperidinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl, ganz besonders bevorzugt ist Pyridyl, 1-Methyl-piperidin-4-yl oder Piperidin-4-yl.

30

35 R bedeutet vorzugsweise z.B. Amidino, N-Methoxycarbonyl-amidino, N-Ethoxycarbonyl-amidino, N-(2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl)-amidino, N-Ethylthiocarbonyl-amidino, N-Benzyloxycarbonyl-amidino, N-Phenoxy-carbonyl-amidino, N-(4-Fluorphenoxy-carbonyl)-amidino, N-(4-Methoxy-phenyl-thiocarbonyl)-amidin, N-[CH₃CO-O-CH(CH₃)-O-CO]-amidin = N-

- 9 -

Acetoxyethoxycarbonyl-amidin, N-Ethoxycarbonyloxy-amidin, N-(N,N-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidino, N-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-oxycarbonyl]-amidino oder N-[(Pyridin-2-yl)-ethoxycarbonyl]-amidino.

5 R¹ bedeutet vorzugsweise z.B. Phenyl, Benzyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, iso-Propyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, Petyl, Pent-3-yl, Cyclohexylmethyl, 4-Fluorbenzyl, Ethoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, (1-Methyl-tetrazol-5-yl)-ethyl, Methoxyethyl, Methoxymethyl oder Methoxybutyl.

10 R² bedeutet vorzugsweise z.B. einfach durch SO₂NH₂ oder SO₂Me substituiertes Phenyl.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen.

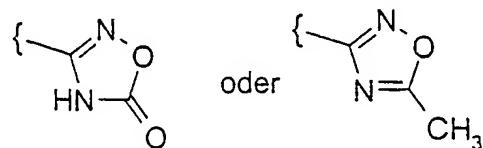
15 Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

20 Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25 in Ia R -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, -OCOOA, -COO(CH₂)_nNAA', -COO(CH₂)_m-Het,
 -COO-CAA'-R³, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder
 eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein
 kann,

30



35

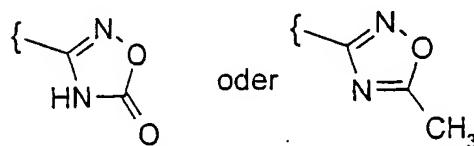
bedeutet;

- 10 -

in Ib R $\begin{array}{l} \text{-C(=NH)-NH}_2, \text{ das auch einfach durch OH, -OCOOA, -} \\ \text{-COO(CH}_2\text{)}_n\text{NAA', -COO(CH}_2\text{)}_m\text{-Het,} \\ \text{-COO-CAA'-R}^3, \text{ COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder} \\ \text{eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein} \\ \text{kann,} \end{array}$

5

10



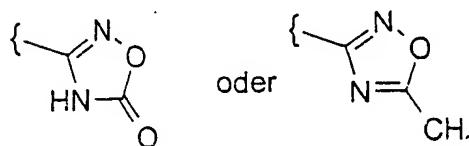
15

R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X bedeutet;

20

in Ic R $\begin{array}{l} \text{-C(=NH)-NH}_2, \text{ das auch einfach durch OH, -OCOOA, -} \\ \text{-COO(CH}_2\text{)}_n\text{NAA', -COO(CH}_2\text{)}_m\text{-Het,} \\ \text{-COO-CAA'-R}^3, \text{ COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder} \\ \text{eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein} \\ \text{kann,} \end{array}$

25



30

R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,
 R² einfach durch SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl bedeutet;

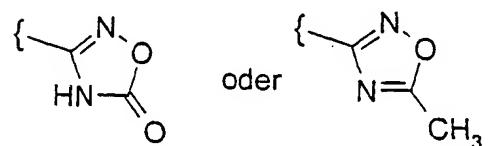
35

in Id R $\begin{array}{l} \text{-C(=NH)-NH}_2, \text{ das auch einfach durch OH, -OCOOA, -} \\ \text{-COO(CH}_2\text{)}_n\text{NAA', -COO(CH}_2\text{)}_m\text{-Het,} \end{array}$

- 11 -

-COO-CAA'-R³, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

5



10

R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

R² einfach durch SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

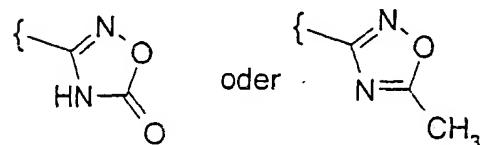
15

R³ -CCl₃ oder -O(C=O)A bedeutet;

20

in le R -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, -OCOOA, -COO(CH₂)_nNAA', -COO(CH₂)_m-Het, -COO-CAA'-R³, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

25



30

R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X;

R² einfach durch SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

R³ -CCl₃ oder -O(C=O)A,

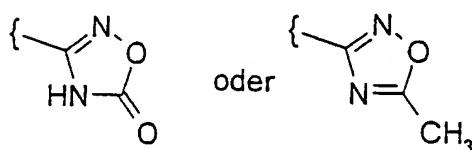
35

Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF₃, Hal oder SO₂NH₂ substituiertes Phenyl bedeutet;

in If R -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, -OCOOA, -COO(CH₂)_nNAA', -COO(CH₂)_m-Het,

5 -COO-CAA'-R³, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

10



R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

15

R² einfach durch SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

R³ -CCl₃ oder -O(C=O)A,

Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF₃, Hal oder SO₂NH₂ substituiertes Phenyl,

20

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl bedeutet;

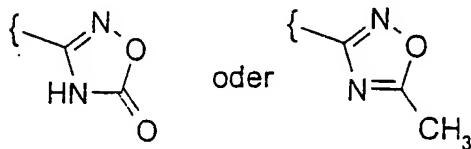
25

in Ig R

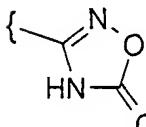
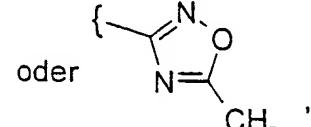
-C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, -OCOOA, -COO(CH₂)_nNAA', -COO(CH₂)_m-Het,

-COO-CAA'-R³, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

30



35

	R^1	unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH_2 -Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,
5	R^2	einfach durch SO_2A , SO_2NHA , CF_3 , $COOA$, CH_2NHA , CN oder OA substituiertes Phenyl,
	R^3	$-CCl_3$ oder $-O(C=O)A$,
	Ar	unsubstuiertes oder einfach durch A, OA, CF_3 , Hal oder SO_2NH_2 substituiertes Phenyl,
10	Ar'	unsubstuiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen bedeutet;
15	in I h R	$-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH, $-OCOOA$, $-COO(CH_2)_nNAA'$, $-COO(CH_2)_m-Het$, $-COO-CAA'-R^3$, $COOA$, $COSA$, $COOAr$, $COOAr'$ oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,
20		
		 oder 
25	R^1	unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH_2 -Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,
	R^2	einfach durch SO_2A , SO_2NHA , CF_3 , $COOA$, CH_2NHA , CN oder OA substituiertes Phenyl,
30	R^3	$-CCl_3$ oder $-O(C=O)A$,
	Ar	unsubstuiertes oder einfach durch A, OA, CF_3 , Hal oder SO_2NH_2 substituiertes Phenyl,
35	Ar'	unsubstuiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl,

A,A' jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen,
Het einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen
5 bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

15 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

20 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

25 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

30

35

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

Die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat kann z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. wasserfeuchtes Raney-Nickel) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich die nachfolgend angegebenen, insbesondere Alkohole wie Methanol oder Ethanol, organische Säuren wie Essigsäure oder Propionsäure oder Mischungen daraus. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° (Raumtemperatur) und 1-10 bar durchgeführt.

Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z.B. durch Umsetzung der Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen, Dialkylcarbonat, Chlorameisensäureester, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernt sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen so-

wie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxy carbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

5

10

15

20

25

30

35

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfinsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B.

eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Eine SO₂NH₂-Gruppe, z.B. in R², wird vorzugsweise in Form ihres tert.-Butylderivates eingesetzt. Die Abspaltung der tert.-Butylgruppe erfolgt z.B. mit TFA mit oder ohne Zusatz eines inerten Lösungsmittels, vorzugsweise unter Zusatz einer geringen Menge an Anisol (1-10 Vol %).

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z.B. Pd/C.

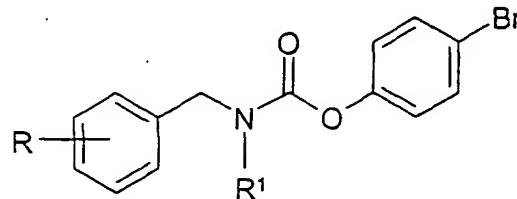
Zur Herstellung eines Amidins der Formel I (z.B. Ar = einfach durch C(=NH)-NH₂ substituiertes Phenyl) kann man an ein Nitril auch Ammoniak

anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H_2S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH_3I , in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

5 10 Die als Zwischenstufen verwendeten Verbindungen der Formel II, III, IV oder V sind zum Teil bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

15 Die Herstellung der Vorstufen der Verbindungen der Formel I erfolgt z.B. durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II

20

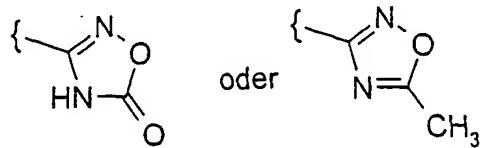


II

worin

R CN, $-CO-N=C(NH_2)_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$ oder $-C(=NH)-NH_2$, das
einfach durch OH, $-OCOOA$, $-OCOO(CH_2)_nNAA'$,
 $-COO(CH_2)_nNAA'$, $-OCOO(CH_2)_m-Het$, $-COO(CH_2)_m-Het$,
 $-CO-CAA'-R^3$, $-COO-CAA'-R^3$, COOA, COSA, COOAr, COOAr'
oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert ist,

30



oder

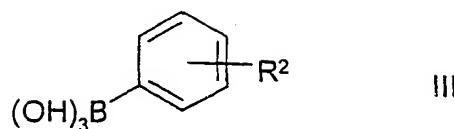
35 bedeutet,

und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

- 19 -

mit Verbindungen der Formel III

5



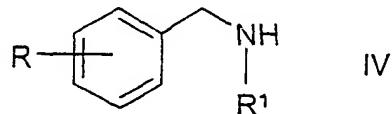
10

worin R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, wobei jedoch eine freie NH₂- oder OH-Gruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist.

10

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel II erfolgt durch Umsetzung der R¹-substituierten Amine der Formel IV

15

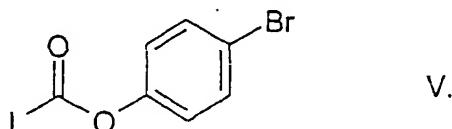


20

worin R und R¹ die bei der Formel II angegebenen Bedeutungen haben,

mit Verbindungen der Formel V

25



30

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktiverter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

35

Vorzugsweise werden Ausgangsverbindungen der Formel II eingesetzt, in denen R CN oder 5-methyl-[1,2,4]oxadiazolyl bedeutet.

- 20 -

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II bzw. IV mit den Komponenten der Formel III bzw. V erfolgt in an sich bekannter Weise vorzugsweise in einem protischen oder aprotischen polaren oder unpolaren inerten organischen Lösungsmittel.

5

Bei den beschriebenen Umsetzungen der Verbindungen der Formel IV mit denen der Formel V ist es ebenfalls zweckmäßig, in Gegenwart einer Base oder mit einem Überschuß der basischen Komponente zu arbeiten. Als Basen eignen sich bevorzugt z.B. Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate, -alkoholate oder organische Basen wie Triethylamin, DMAP oder Pyridin, die auch im Überschuß angewendet werden und dann gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können.

10

Als inerte Lösungsmittel eignen sich insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, THF oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glycoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Nitrile wie Acetonitril; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat; Amide wie Phosphorsäurehexamethyltriamid; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlor-methan, Chloroform, Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan oder Kohlenstoff-tetrachlorid; Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol. Weiterhin eignen sich Gemische dieser Lösungsmittel untereinander.

15

20

25

Besonders geeignete Lösungsmittel sind Methanol, THF, Dimethoxyethan, Dioxan, Wasser oder daraus herstellbare Gemische. Als Reaktionstemperatur sind beispielsweise Temperaturen zwischen 20° und dem Siedepunkt des Lösungsmittels geeignet. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 5 Min. und 30 Std. Es ist zweckmäßig, bei der Reaktion einen Säurefänger einzusetzen. Hierzu eignen sich jegliche Arten von Basen, die die Reaktion selbst nicht stören. Besonders geeignet ist jedoch die Verwendung von anorganischen Basen wie Kaliumcarbonat oder von organischen Basen wie Triethylamin oder Pyridin.

30

35

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

5 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und
10 +30°.

15 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,
20 Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.
25 30

35 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

5 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

10 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei 15 der Synthese eingesetzt werden.

20 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische 25 Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen 35 in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 5 bis 6 sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

5

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

10

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

15

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 2 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens

20

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körperge-

wicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺

Beispiel 1

20

Herstellung von Edukten der Formel II

1.1

25

Eine Lösung von 4,6 ml n-Propylamin in 100 ml THF wird mit 10 ml Triethylamin versetzt. Anschließend wird 8,5 ml Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft. Nach 4 h Rühren wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält 5,58 g N-Propyl-2,2,2-trifluor-acetamid ("AA") als gelbes Öl, EI 155.

1.2

30

Eine Lösung von 5,0 g "AA" in 200 ml DMF wird mit 13,0 g Cäsiumcarbonat versetzt und 0,5 h bei RT gerührt. Anschließend werden 10,0 g 3-[3-Brommethyl]-phenyl]-5-methyl-1,2,4-oxadiazol [Herstellung siehe Mederski WWKR et al., Tetrahedron 1999, 55, 12757] zugetropft und 18 h nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 9,32 g 2,2,2-Trifluoro-N-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-N-propyl-acetamid ("AB") als gelbes Öl, FAB 328.

- 25 -

1.3

Eine Lösung von 8,5 g "AB" in 300 ml Methanol wird mit 1,9 g Lithiumhydroxid und 15 ml Wasser versetzt und 2,5 Stunden unter Rückfluß nachgeführt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 4,51 g [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-propyl-amin ("AC") als gelbes Öl, FAB 232.

1.4

Eine Lösung von 0,82 g "AC" in 50 ml Dichlormethan wird mit 1,1 g 4-Bromphenylchlorformiat und 1,8 g polymerem DMAP versetzt und 16 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,53 g [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-propyl-carbaminsäure-4-brom-phenyl-ester ("AD"), EI 430.

15 Beispiel 2

2.1

Eine Lösung von 0,7 g "AD" in 40 ml Ethylen glycoldimethylether wird nacheinander mit 1,0 g 2-(tert.-Butylaminosulfonyl)-phenylboronsäure, 8,0 ml 2M-Natriumcarbonatlösung und 75 mg PdCl₂(dppf) versetzt und 1,5 h bei 85° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,65 g [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-propyl-carbaminsäure-2'-tert.-butylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl-ester ("AE"), F. 122-123°, EI 562.

25 2.2

Eine Lösung von 0,51 g "AE" in 25 ml Methanol wird mit 0,5 ml Essigsäure versetzt und nach Zugabe von 2,0 g Raney-Nickel (wasserfeucht) unter Wasserstoff-Atmosphäre 18 h gerührt. Nach Abtrennung des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man 0,43 g (3-Amidino-benzyl)-propyl-carbaminsäure-2'-tert.-butylaminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester ("AF"), FAB 523.

2.3

Eine Lösung von 0,35 g "AF" in 3,5 ml TFA und 0,35 ml Anisol wird 16 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man (3-Amidinobenzyl)-

- 26 -

propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester, F. 119-120,
FAB 467.

Affinität zu Rezeptoren:

5 IC₅₀-Werte [nM/Liter] IC₅₀ (Faktor Xa, human) = 450.0
 IC₅₀ (TF/VIIa) = 350.0

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

10 Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen
 (3-Amidinobenzyl)-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 (3-Amidinobenzyl)-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
15 (3-Amidinobenzyl)-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 (3-Amidinobenzyl)-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 (3-Amidinobenzyl)-isobutyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
20 (3-Amidinobenzyl)-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 (3-Amidinobenzyl)-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
25 (3-Amidinobenzyl)-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 (3-Amidinobenzyl)-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

30 Beispiel 3

3.1 Analog Beispiel 2.1 erhält man aus 0,7 g "AD" und 0,4 g 2-(Methylthio)phenylboronsäure 0,63 g [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-propyl-carbaminsäure-2'-methylthio-biphenyl-4-yl-ester ("AG") als gelbes Harz, EI 473.

3.2 Eine Suspension von 0,56 g "AG" und 0,9 g Natriumperborat-Trihydrat in 30 ml Essigsäure wird 36 Stunden bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,415 g [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-propyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester ("AH"), F. 50-51°, EI 505.

3.3 Analog Beispiel 2.2 erhält man aus 0,3 g "AH" 0,255g (3-Amidinobenzyl)-propyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester, FAB 466.

10

Affinität zu Rezeptoren:

IC₅₀-Werte [nM/Liter] IC₅₀ (Faktor Xa, human) = 340.0
 IC₅₀ (TF/VIIa) = 130.0

15

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

(3-Amidinobenzyl)-methyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

20

(3-Amidinobenzyl)-ethyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

(3-Amidinobenzyl)-isopropyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

25

(3-Amidinobenzyl)-butyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

(3-Amidinobenzyl)-isobutyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

(3-Amidinobenzyl)-pentyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

30

(3-Amidinobenzyl)-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

(3-Amidinobenzyl)-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

35

(3-Amidinobenzyl)-benzyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

Beispiel 4

Die in diesem Beispiel beschriebenen Umsetzungen erfolgen analog der Arbeitsvorschrift von S.M. Rahmathullah et al. in *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3994-4000. Die entsprechenden Säurechloride werden zunächst zu den 4-Nitrophenylcarbonat-Verbindungen derivatisiert, die dann mit den Amidino-Verbindungen weiter umgesetzt werden.

Ausgehend von Chlorameisensäuremethylester und Umsetzung der nachstehenden "Amidino-Verbindungen"

(3-Amidinobenzyl)-propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

(3-Amidinobenzyl)-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

(3-Amidinobenzyl)-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

(3-Amidinobenzyl)-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

20 (3-Amidinobenzyl)-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

(3-Amidinobenzyl)-isobutyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

(3-Amidinobenzyl)-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

(3-Amidinobenzyl)-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-

biphenyl-4-yl-ester,
(3-Amidinobenzyl)-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminos

biphenyl-4-yl-ester,
(3-Aminobenzyl)-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-

4-yl-ester

10 / 11

35 [S-(N-Methoxycarbonyl-aziridine)-benzyl]-propyl-carbamimidate-2-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

- 29 -

- [3-(*N*-Methoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- [3-(*N*-Methoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 5 [3-(*N*-Methoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- [3-(*N*-Methoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 10 [3-(*N*-Methoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-isobutyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- [3-(*N*-Methoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- [3-(*N*-Methoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 15 [3-(*N*-Methoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- [3-(*N*-Methoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

- 20 Ausgehend von Chlorameisensäure-thioethylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" hält man

- [3-(*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 25 [3-(*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- [3-(*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 30 [3-(*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- [3-(*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- [3-(*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-isobutyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 35 [3-(*N*-Ethylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

- 30 -

[3-(N-Ethylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(N-Ethylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

5 [3-(N-Ethylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

Ausgehend von Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" erhält man

10

[3-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

15

[3-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

20

[3-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-isobutyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

25

[3-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

30

[3-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

Ausgehend von Chlorameisensäure-benzylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" erhält man

35

[3-(N-Benzoyloxycarbonyl-amidino)-benzyl]-propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Benzylloxycarbonyl-amidino)-benzyl]-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Benzylloxycarbonyl-amidino)-benzyl]-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

5 [3-(*N*-Benzylloxycarbonyl-amidino)-benzyl]-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Benzylloxycarbonyl-amidino)-benzyl]-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

10 [3-(*N*-Benzylloxycarbonyl-amidino)-benzyl]-isobutyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Benzylloxycarbonyl-amidino)-benzyl]-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

15 [3-(*N*-Benzylloxycarbonyl-amidino)-benzyl]-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Benzylloxycarbonyl-amidino)-benzyl]-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Benzylloxycarbonyl-amidino)-benzyl]-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

20 Ausgehend von Chlorameisensäure-phenylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" erhält man

[3-(*N*-Phenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

25 [3-(*N*-Phenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Phenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

30 [3-(*N*-Phenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Phenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Phenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-isobutyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

35 [3-(*N*-Phenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Phenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Phenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

5 [3-(*N*-Phenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

Ausgehend von Chlorameisensäure-4-fluorphenylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" erhält man

10

[3-(*N*-4-Fluorphenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-4-Fluorphenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

15

[3-(*N*-4-Fluorphenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-4-Fluorphenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

20

[3-(*N*-4-Fluorphenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-4-Fluorphenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-isobutyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-4-Fluorphenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

25

[3-(*N*-4-Fluorphenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-4-Fluorphenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

30

[3-(*N*-4-Fluorphenoxy carbonyl-amidino)-benzyl]-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

Ausgehend von Chlorameisensäure-thio-4-methoxyphenylester und durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" erhält man

35

[3-(*N*-4-Methoxyphenylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-4-Methoxyphenylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-4-Methoxyphenylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
5 [3-(*N*-4-Methoxyphenylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-4-Methoxyphenylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-4-Methoxyphenylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-isobutyl-
10 carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-4-Methoxyphenylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-4-Methoxyphenylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-sec.-butyl-
15 carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-4-Methoxyphenylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-4-Methoxyphenylthiocarbonyl-amidino)-benzyl]-benzyl-
carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

20 Durch Umsetzung der "Amidino-Verbindungen" mit 1-Acetoxyethyl-4-nitrophenylcarbonat erhält man

[3-(*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-propyl-carbaminsäure-
2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
25 [3-(*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-ethyl-carbaminsäure-
2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-isopropyl-
30 carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-butyl-carbaminsäure-
2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-isobutyl-
carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
35 [3-(*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-pentyl-carbaminsäure-
2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-(*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
[3-(*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
5 [3-(*N*-Acetoxyethoxycarbonyl-amidino)-benzyl]-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

Beispiel 5

10 Die Umsetzung erfolgt analog S.M. Rahmathullah et al. in *J. Med. Chem.* 1999, 42, 3994-4000.

Durch Umsetzung von Chlorameisensäureethylester und der nachstehenden "*N*-Hydroxy-amidino-Verbindungen"

15 (3-*N*-Hydroxy-amidinobenzyl)-propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
(3-*N*-Hydroxy-amidinobenzyl)-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
20 (3-*N*-Hydroxy-amidinobenzyl)-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
(3-*N*-Hydroxy-amidinobenzyl)-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
25 (3-*N*-Hydroxy-amidinobenzyl)-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
(3-*N*-Hydroxy-amidinobenzyl)-isobutyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
(3-*N*-Hydroxy-amidinobenzyl)-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
30 (3-*N*-Hydroxy-amidinobenzyl)-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
(3-*N*-Hydroxy-amidinobenzyl)-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
35 (3-*N*-Hydroxy-amidinobenzyl)-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester

erhält man

- (3-N-Ethoxycarbonyloxy-amidinobenzyl)-propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 5 (3-N-Ethoxycarbonyloxy-amidinobenzyl)-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- (3-N-Ethoxycarbonyloxy-amidinobenzyl)-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 10 (3-N-Ethoxycarbonyloxy-amidinobenzyl)-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- (3-N-Ethoxycarbonyloxy-amidinobenzyl)-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 15 (3-N-Ethoxycarbonyloxy-amidinobenzyl)-isobutyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- (3-N-Ethoxycarbonyloxy-amidinobenzyl)-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- (3-N-Ethoxycarbonyloxy-amidinobenzyl)-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 20 (3-N-Ethoxycarbonyloxy-amidinobenzyl)-cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- (3-N-Ethoxycarbonyloxy-amidinobenzyl)-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

Beispiel 6

25

Analog Beispiel 4 erhält man die nachstehenden Verbindungen

- [3-N-(N,N-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 30 [3-N-(N,N-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-methyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- [3-N-(N,N-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-ethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
- 35 [3-N-(N,N-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-isopropyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N,N*-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N,N*-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-isobutyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

5 [3-N-(*N,N*-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-pentyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N,N*-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-sec.-butyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N,N*-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-

10 cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N,N*-Diethylaminoethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-benzyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-propyl-

15 carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-methyl-

carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-ethyl-

carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

20 [3-N-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-isopropyl-

carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-butyl-

carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

25 [3-N-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-isobutyl-

carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-pentyl-

carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-sec.-butyl-

carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

30 [3-N-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-

cyclohexylmethyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

[3-N-(*N*-Methyl-piperidin-4-yloxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-benzyl-

carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

35 [3-N-(Pyridin-2-yloxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-propyl-

carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

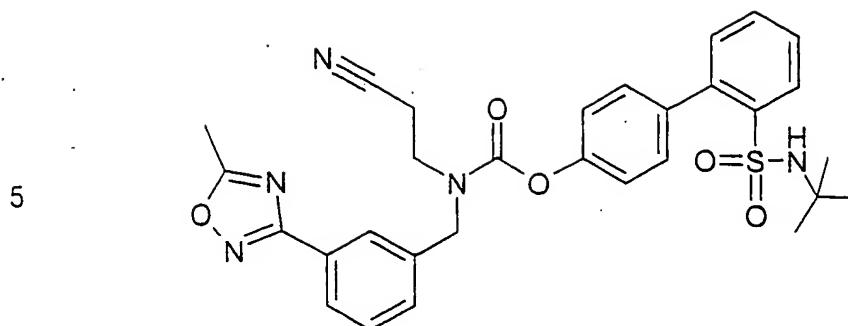
[3-N-(Pyridin-2-ylethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-methylcarbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 [3-N-(Pyridin-2-ylethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-ethylcarbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 5 [3-N-(Pyridin-2-ylethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-isopropylcarbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 [3-N-(Pyridin-2-ylethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-butylcarbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 [3-N-(Pyridin-2-ylethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-isobutylcarbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 10 [3-N-(Pyridin-2-ylethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-pentylcarbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 [3-N-(Pyridin-2-ylethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-sec.-butylcarbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 15 [3-N-(Pyridin-2-ylethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-cyclohexylmethylcarbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,
 [3-N-(Pyridin-2-ylethoxy-carbonyl)-amidinobenzyl]-benzylcarbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

20 Beispiel 7

Herstellung von (3-Amidinobenzyl)-(1-methyl-tetrazol-5-ylethyl)-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester:

25 Analog der Herstellung von "AD" erhält man die Verbindung [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-(2-cyanethyl)-carbaminsäure-4-brom-phenyl-ester ("BA").

Analog der Herstellung von "AE" erhält man aus "BA" die Verbindung [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-(2-cyanethyl)-carbaminsäure-2'-
 30 tert.-butylaminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester ("BB")



10 Die Umwandlung der Cyangruppe in die 1H-Tetrazol-5-ylgruppe erfolgt nach üblichen Verfahren durch Umsetzung mit Natriumazid oder Trimethylsilylazid. Man erhält [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-carbaminsäure-2'-tert.-butylaminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester ("BC").

15 Durch Methylierung von "BC" mit Methyliodid und anschließender Hydrierung in Methanol/Essigsäure unter Raney-Nickel-Katalyse erhält man nach Abtrennung des Katalysators und üblicher Aufarbeitung die Verbindung (3-Amidinobenzyl)-(1-methyl-tetrazol-5-ylethyl)-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

20 Analog erhält man die Verbindung (3-Amidinobenzyl)-(1-methyl-tetrazol-5-ylethyl)-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

Beispiel 8

25 Analog der Herstellung von "AD" erhält man die Verbindung [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-ethoxycarbonylmethyl-carbaminsäure-4-brom-phenyl-ester ("CC"). Analog der Herstellung der Verbindungen "AE" und "AF" erhält man aus "CC" die Verbindung (3-Amidino-benzyl)-(ethoxycarbonylmethyl)-carbaminsäure-2'-tert.-butylaminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester, die nach Abspaltung der tert.-Butylgruppe in (3-Amidinobenzyl)-(ethoxycarbonylmethyl)-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester überführt wird.

30

35 Analog erhält man die Verbindung

(3-Amidinobenzyl)-(ethoxycarbonylethyl)-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

Beispiel 9

5

Analog den Beispielen 1 und 2 erhält man die Verbindungen

(3-Amidinobenzyl)-(methoxyethyl)-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

10

(3-Amidinobenzyl)-(methoxymethyl)-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester und

(3-Amidinobenzyl)-(methoxybutyl)-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester.

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g Na₂HPO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-10 kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

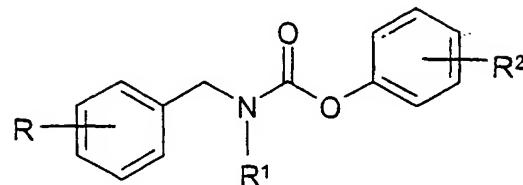
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



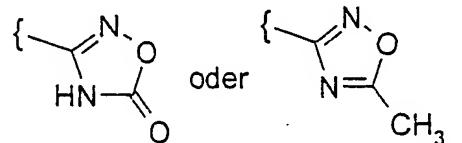
10

worin

R -CO-N=C(NH₂)₂, -NH-C(=NH)-NH₂ oder -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, -OCOOA, -OCOO(CH₂)_nNAA', -COO(CH₂)_nNAA', -OCOO(CH₂)_m-Het, -COO(CH₂)_m-Het, -CO-CAA'-R³, -COO-CAA'-R³, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

15

20



25

R¹

unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar' oder X,

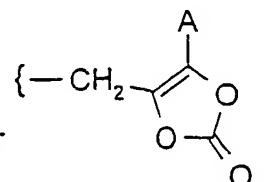
R²

einfach durch S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

30

R³

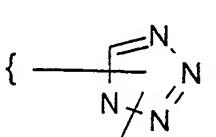
-C(Hal)₃, -O(C=O)A oder



35

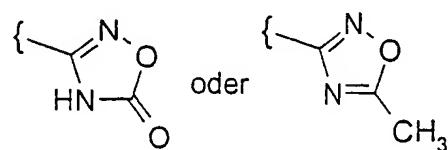
Ar

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA', S(O)_pA, S(O)_pNAA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Ar'	$-(CH_2)_n-Ar$,
A, A'	jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen,
Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,
X	$-(CH_2)_n-Y$,
Y	COOA oder 
Hal	F, Cl, Br oder I,
m	0 oder 1,
n	1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
p	0, 1 oder 2
bedeuten,	
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.	

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

25 R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH, -OCOOA,
 $-COO(CH_2)_nNAA'$, $-COO(CH_2)_m-Het$,
 $-COO-CAA'-R^3$, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder eine kon-
ventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann.

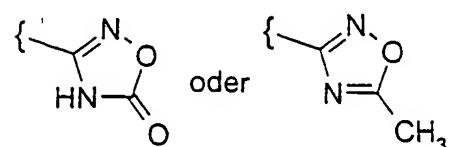


bedeutet.

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

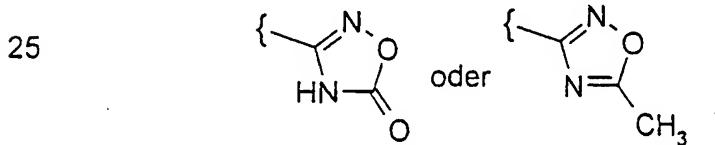
5 R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH, -OCOOA,
 $-COO(CH_2)_nNAA'$, $-COO(CH_2)_m-Het$,
 $-COO-CAA'-R^3$, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder eine kon-
ventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



10 15 R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-
Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar,
Ar' oder X
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

20 R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH, -OCOOA,
 $-COO(CH_2)_nNAA'$, $-COO(CH_2)_m-Het$,
 $-COO-CAA'-R^3$, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder eine kon-
ventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



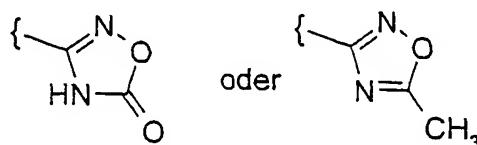
25 R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-
Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar,
Ar' oder X,
R² einfach durch SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder
OA substituiertes Phenyl
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH, -OCOOA,
 $-COO(CH_2)_nNAA'$, $-COO(CH_2)_m-Het$,
 $-COO-CAA'-R^3$, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

5

10



R^1 unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

15

R^2 einfach durch SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

R^3 -CCl₃ oder -O(C=O)A

bedeuten,

20

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

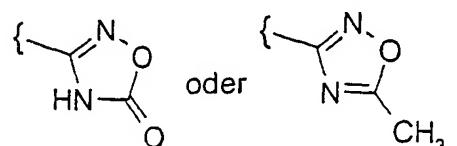
R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH, -OCOOA,

25

$-COO(CH_2)_nNAA'$, $-COO(CH_2)_m-Het$,

$-COO-CAA'-R^3$, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

30



R^1 unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

35

R^2 einfach durch SO_2A , SO_2NHA , CF_3 , COOA , CH_2NHA , CN oder
OA substituiertes Phenyl,

R^3 $-\text{CCl}_3$ oder $-\text{O}(\text{C=O})\text{A}$,

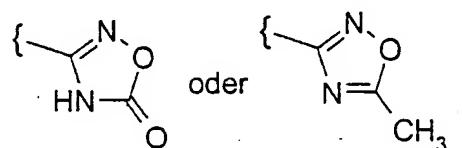
5 Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF_3 , Hal oder
 SO_2NH_2 substituiertes Phenyl
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

10 7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R $-\text{C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$, das auch einfach durch OH, $-\text{OCOOA}$,
 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$,
 $-\text{COO-CAA'-R}^3$, COOA , COSA , COOAr , COOAr' oder eine kon-
ventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

15



20

R^1 unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH_2 -Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

25

R^2 einfach durch SO_2A , SO_2NHA , CF_3 , COOA , CH_2NHA , CN oder
OA substituiertes Phenyl,

R^3 $-\text{CCl}_3$ oder $-\text{O}(\text{C=O})\text{A}$,

30

Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF_3 , Hal oder
 SO_2NH_2 substituiertes Phenyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor sub-
stituiertes Benzyl

bedeuten,

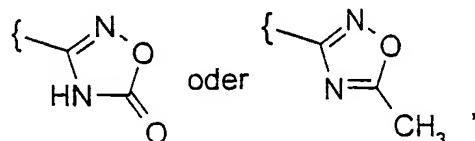
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

35

8. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH, -OCOOA,
 $-COO(CH_2)_nNAA'$, $-COO(CH_2)_m-Het$,
 $-COO-CAA'-R^3$, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder eine kon-
 ventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

5



10

R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

15

R² einfach durch SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

R³ -CCl₃ oder -O(C=O)A,

Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF₃, Hal oder SO₂NH₂ substituiertes Phenyl,

20

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl,

A,A' jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen

bedeuten,

25

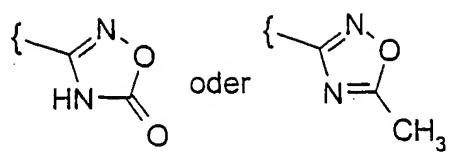
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

9. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

30

R $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch OH, -OCOOA, -
 $-COO(CH_2)_nNAA'$, $-COO(CH_2)_m-Het$,
 $-COO-CAA'-R^3$, COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder eine kon-
 ventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

35



5 R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, Ar, Ar' oder X,

10 R² einfach durch SO₂A, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

10 R³ -CCl₃ oder -O(C=O)A,

10 Ar unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, CF₃, Hal oder SO₂NH₂ substituiertes Phenyl,

15 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Fluor substituiertes Benzyl,

15 A,A' jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-8 C-Atomen,

20 Het einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen bedeuten,

20 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

25 10. Verbindungen gemäß Anspruch 1

30 a) (3-Amidinobenzyl)-propyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

30 b) (3-Amidinobenzyl)-propyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

30 c) (3-Amidinobenzyl)-phenyl-carbaminsäure-2'-methylsulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

30 d) (3-Amidinobenzyl)-phenyl-carbaminsäure-2'-aminosulfonyl-biphenyl-4-yl-ester,

35 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R Amidino bedeutet, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - 5 a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,
und/oder
 - 10 b) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.
12. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittelwirkstoffe.
15
13. Arzneimittelwirkstoffe nach Anspruch 12 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
- 20 14. Arzneimittelwirkstoffe nach Anspruch 12 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
- 25 15. Arzneimittelwirkstoffe nach den Ansprüchen 12-14 zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.
- 30 16. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens einen Arzneimittelwirkstoff gemäß einem der Ansprüche 12 bis 14 sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.
35 17. Verwendung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen.

- 50 -

18. Verwendung nach Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

5

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/04112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07C271/42 C07C309/29 A61K31/155 A61K31/325 A61K31/10
 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 195 30 996 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27 February 1997 (1997-02-27) cited in the application the whole document	1-18
A	DE 197 55 268 A (MERCK PATENT GMBH) 17 June 1999 (1999-06-17) the whole document	1-18
A	DE 198 19 548 A (MERCK PATENT GMBH) 4 November 1999 (1999-11-04) the whole document	1-18

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 August 2001

Date of mailing of the international search report

20/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

National Application No

PCT/EP 01/04112

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 19530996	A	27-02-1997		AU 6926496 A CA 2229903 A WO 9708165 A EP 0846115 A JP 11511445 T		19-03-1997 06-03-1997 06-03-1997 10-06-1998 05-10-1999
DE 19755268	A	17-06-1999		AU 1964799 A BR 9813477 A CN 1281451 T WO 9931092 A EP 1056743 A NO 20002958 A PL 341008 A		05-07-1999 24-10-2000 24-01-2001 24-06-1999 06-12-2000 11-08-2000 12-03-2001
DE 19819548	A	04-11-1999		AU 3815499 A BR 9910021 A CN 1299343 T WO 9957096 A EP 1076643 A NO 20005435 A		23-11-1999 26-12-2000 13-06-2001 11-11-1999 21-02-2001 27-10-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04112

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07C271/42 C07C309/29 A61K31/155 A61K31/325 A61K31/10
 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07C A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 195 30 996 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27. Februar 1997 (1997-02-27) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1-18
A	DE 197 55 268 A (MERCK PATENT GMBH) 17. Juni 1999 (1999-06-17) das ganze Dokument ----	1-18
A	DE 198 19 548 A (MERCK PATENT GMBH) 4. November 1999 (1999-11-04) das ganze Dokument ----	1-18

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
7. August 2001	20/08/2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Goetz, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04112

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19530996 A	27-02-1997	AU	6926496 A	19-03-1997
		CA	2229903 A	06-03-1997
		WO	9708165 A	06-03-1997
		EP	0846115 A	10-06-1998
		JP	11511445 T	05-10-1999
DE 19755268 A	17-06-1999	AU	1964799 A	05-07-1999
		BR	9813477 A	24-10-2000
		CN	1281451 T	24-01-2001
		WO	9931092 A	24-06-1999
		EP	1056743 A	06-12-2000
		NO	20002958 A	11-08-2000
		PL	341008 A	12-03-2001
DE 19819548 A	04-11-1999	AU	3815499 A	23-11-1999
		BR	9910021 A	26-12-2000
		CN	1299343 T	13-06-2001
		WO	9957096 A	11-11-1999
		EP	1076643 A	21-02-2001
		NO	20005435 A	27-10-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)